

На правах рукописи

Беззубцева Екатерина Николаевна

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО
МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Воронеж -2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Васильева Людмила Валентиновна

Официальные оппоненты:

Кароли Нина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, профессор кафедры.

Купаев Виталий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра амбулаторно-поликлинической помощи с курсом телемедицины, профессор кафедры.

Ведущая организация:

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Защита состоится 23 декабря 2024 г. в 10.00 на заседании диссертационного совета 21.2.006.01 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу 394036 г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и на сайте университета <https://vrngmu.ru/>

Автореферат разослан « _____ » _____

Ученый секретарь
диссертационного совета



Бавыкина Ирина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Актуальность

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу инвалидизирующих заболеваний [Авдеев С.Н., 2019; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2023] и занимает третье место по причине смерти по всем мире, от которой в 2019 г. умерло 3,23 млн человек [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2020]. Около 90% случаев смерти от ХОБЛ среди людей старше 70 лет регистрируется в странах с низким и средним уровнем дохода. Проблема ХОБЛ отражена в Глобальном плане действий ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними и в Повестке дня Организации Объединенных Наций в области устойчивого развития на период до 2030 г.

Имеются данные о коморбидности ХОБЛ с заболеваниями опорно-двигательного аппарата [Шапорова Н.Л. и соавт., 2013], сердечно-сосудистой патологией [Rothnie K.J. et al., 2018], онкологией [Hopkins R.J. et al., 2017], психическими расстройствами [Montserrat-Capdevila J. et al., 2017], когнитивными дисфункциями [Kakker K. et al., 2018], гастроэнтерологической [Broers C. et al., 2018] и эндокринологической патологией [Meteran H. et al., 2015], хронической болезнью почек [Zaigham S. et al., 2020], метаболическим синдромом (МС) [Вютрих К.А. и соавт., 2017], которые, взаимно отягощая друг друга, приводят как к возрастанию частоты госпитализаций, так и увеличению уровня летального исхода независимо от стадии ХОБЛ [Кароли Н.А. и соавт., 2008; Rubinsztajn R. et al., 2011].

Особое внимание следует обратить на сочетание ХОБЛ и метаболического синдрома, при которых развивающееся системное воспаление, связанное с продукцией воспалительных цитокинов (интерлейкина-4 [Шаповалова Т.Г. и соавт., 2010], интерлейкина-6 [Трушина Е.Ю. и соавт., 2019], интерлейкина-18 [Kang M.J. et al., 2012; Dima E. et al., 2015; Liu X et al., 2021]), фактора некроза опухоли альфа (ФНО – α) [Xu Y. et al., 2020], С-реактивного белка (СРБ) [Agarwal R et al., 2013] и метаболических гормонов (резистин) [Kumor-Kisielewska A. et al., 2013], приводит к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [Majid H. et al., 2016] и в конечном итоге к развитию остеопении и остеопороза [Bitar A.N. et al., 2013], которым уделяется большая медико-социальная значимость, так как манифестация остеопороза возможна с патологического перелома – низкоэнергетического [Баранова И.А. и соавт., 2020; Кочетова Е.В. и соавт., 2013], то есть с высоты собственного роста. Поэтому изменение МПКТ является одной из самых актуальных коморбидных патологий у больных ХОБЛ и МС.

Остеопороз (ОП) – это серьезное социально значимое системное проявление ХОБЛ, которое приводит к материальным затратам в области здравоохранения и высокому уровню нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность, затрагивая социально-экономический статус пациента [Закроева А.Г. и соавт., 2020]. Встречаемость остеопороза у больных с ХОБЛ варьирует от 14 до 66,6% [Bitar A.N. et al., 2013]. По данным других исследователей, частота распространенности остеопороза при ХОБЛ колеблется от 60,0 до 86,7%, [Shchegortsova Y. Y. et al., 2020], причем процент выявления остеопороза учащается по мере прогрессирования дисфункции легких [Yormaz B. et al., 2020]. У пациентов с терминальной стадией патологии легочной ткани (в том числе ХОБЛ), которых ожидает трансплантация легких, наблюдалась высокая встречаемость остеопороза [Kochetova E. V. et al., 2016].

Риск развития перелома костей скелета определяет клиническую значимость остеопороза. Исследования показывают, что у больных ХОБЛ и ОП достоверно чаще развиваются компрессионные переломы позвоночного столба, увеличивается частота госпитализаций, сроки пребывания в стационаре, а также уровень смертности и имеется неблагоприятный прогноз в виде риска летального исхода в последующие два года (50% против 32,1%) [Pascual-Guardia S. et al., 2017]. Проведенная двойная рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника у восьмидесяти четырех пациентов с ХОБЛ показала снижение МПКТ в 15,48 раз выше по сравнению со здоровыми лицами

[Nauyar N. et al., 2017]. Вовлечение в остеопоротический процесс грудного отдела позвоночника приводит к усилению выраженности кифоза данной зоны, формированию болевого синдрома, на фоне которых происходит развитие рестриктивных нарушений легких [Баранова И.А. и соавт., 2020]. Риск переломов проксимального отдела бедра у пациентов с ХОБЛ возрастал в 1,23 раза у женщин и в 1,34 раза у мужчин [Hippisley-Cox J. et al., 2012]. В период обострения ХОБЛ риск перелома бедренной кости увеличивается в 2,5 раза независимо от применения системных гормональных препаратов и возрастает, если за год до его возникновения было обострение основного заболевания [Gu K.M. et al., 2022].

В настоящее время имеет большое значение определение молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к остеопорозу [Полибин Р.В. и соавт., 2023]. Изучались такие гены -кандидаты как COL1A1 (проколлаген а-1) [Dytfeld J. et al., 2016], CYP2R1 (член 1 подсемейства R семейства цитохромов P450 2) [Wang T.J. et al., 2010; Robien K. et al., 2013], ESR1 (эстрогеновый рецептор 1) [Massart F. et al., 2009], LCT (лактаза) [Bácsi K. et al., 2009], LRP5 (белок 5, родственник рецептору ЛПНП) [Kitjaroentham A. et al., 2016], VDR (рецептор витамина Д) [Uitterlinden A.G. et al., 2006]. Целью данных работ было исследование специфичных и доступных показателей остеопороза для обнаружения патологического процесса до манифестации его клинических симптомов при обследовании пациентов с подозрением на остеопороз для определения плана лечения и формирования групп риска.

Степень разработанности темы исследования

Исследования показали, что манифестация остеопороза находится в зависимости не только от сопутствующей соматической патологии, но и от генетических факторов, причем важную роль играет полиморфизм гена рецептора кальцитонина (CALCR, Pro447Leu).

При этом варианты оценки вероятности клинически значимых изменений МПКТ на ранних стадиях у пациентов с ХОБЛ и при сочетании этой патологии с МС разработаны в крайне скудном объеме, они сложны, громоздки, что затрудняет использование на практике. Взаимосвязь изменений минеральной плотности кости с генетическими детерминантами изучена слабо, что обуславливает актуальность проводимого исследования.

Цель исследования:

Разработать алгоритм ранней диагностики и профилактических мероприятий по выявлению изменений минеральной плотности костной ткани у пациентов с ХОБЛ и в сочетании с метаболическим синдромом для улучшения качества жизни пациентов и снижения риска инвалидизации.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние костной ткани у больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом путем исследования параметров внешнего дыхания (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ), минеральной плотности костной ткани (Z и T-критерий), анамнеза низкоэнергетических переломов, антропометрических параметров (рост, вес, индекс массы тела, окружность талии).

2. Определить уровень воспалительных цитокинов сыворотки крови ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α , СРБ, адипокинов (резистина) и маркеров метаболизма костной ткани: С-концевого терминального телопептида коллагена-1 (β -CrossLaps), остеокальцина (ОК), остепротегерина (ОПГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), а также паратиреоидного гормона (ПТГ) в исследуемых группах.

3. Провести генетическое исследование на предмет выявления полиморфизма гена рецептора кальцитонина в исследуемых группах.

4. Выявить наличие взаимосвязей между плотностью костной ткани и генетическими, воспалительными и метаболическими маркерами в исследуемых группах.

5. Разработать алгоритм диагностики изменения МПКТ у пациентов с ХОБЛ и МС с учетом полученных данных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Научная новизна

1. Проведена комплексная оценка клинико-функциональных (ФВД, ИМТ, Z и T-критерий) и биохимических показателей (цитокинового профиля- фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-4, интерлейкин-6, интерлейкин-18, резистин, показателей углеводного и липидного обмена), подтвердившая наличие выраженного системного воспаления на фоне снижения минеральной плотности костной ткани у больных ХОБЛ с метаболическим синдромом.

2. Изучен анализ частоты встречаемости генетического полиморфизма гена рецептора кальцитонина (CALCR=Pro447Leu), и установлена тесная взаимосвязь у больных ХОБЛ с МС, имеющих полиморфизм Leu/Leu, с изменением параметров минеральной плотности кости (ПТГ, ОПГ, T-критерий).

3. Разработан алгоритм диагностики изменения минеральной плотности костной ткани у пациентов с ХОБЛ и МС с учетом полученных данных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработанный алгоритм диагностики изменения МПКТ и, как следствие, риска переломов, может быть использован в работе лечебных учреждений как первичного звена здравоохранения, так и профильных стационаров: пульмонологических, ревматологических, эндокринологических. Это позволит своевременно скорректировать лечение, привлечь к консультации специалистов смежных специальностей, снизить затраты на лечение, риск инвалидизации и количества нетрудоспособного населения, повысить качество жизни пациентов.

Теоретическое значение заключается в получении новых сведений о взаимосвязи генетических мутаций с процессами метаболизма маркеров, сопряженных с активацией процесса изменения МПКТ, разработке новых расчетных методов выявления изменений уровня параметров и косвенной оценки вероятности наличия генетических мутаций.

Методология и методы исследования

Исследование являлось открытым, проспективным. Проводился сбор анамнеза и жалоб пациентов, работа с амбулаторными картами и историями болезни, а также оценка антропометрических данных. Выраженность клинических симптомов заболевания производили с помощью опросников (ВАШ, mMRC, CAT). Лабораторные методы исследования включали общий анализ крови, биохимический анализ крови, а также иммуноферментный анализ с определением ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-18, резистина, ФНО- α , C-концевого терминального телопептида коллагена-1 (β -CrossLaps), остеокальцина (ОК), остепротегерина (ОПГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), электрохемилюминесцентный анализ с определением ПТГ, генетический анализ с определением полиморфизма гена рецептора кальцитонина CALCR. В качестве инструментальных методов использованы спирометрия, денситометрия, рентгенографическое исследование позвоночника. Математическая и статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Excel.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ХОБЛ в сочетании с МС по сравнению с группой ХОБЛ без МС и группой контроля достоверно выше уровень воспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-18, адипокинов (резистина), а также маркеров метаболизма костной ткани.

2. У пациентов с ХОБЛ в сочетании с МС по сравнению с группой ХОБЛ без МС и группой контроля чаще встречается гомозиготный полиморфизм гена рецептора кальцитонина (Leu/Leu).

3. Разработан алгоритм диагностики изменений МПКТ у пациентов с полиморфизмом гена рецептора кальцитонина CALCR с учетом уровней ПТГ, резистина, глюкозы крови и ЛПНП на основе установленных взаимосвязей гена рецептора кальцитонина (CALCR=Pro447Leu).

Личный вклад автора

Автором выполнена работа с литературой, электронными медицинскими ресурсами для решения вопроса о современном состоянии проблемы, выбранной в качестве темы диссертационного исследования, разработан дизайн исследования. Произведен набор материала по теме диссертационной работы. Проведены работа с историями болезни, анкетирование исследуемых групп пациентов, клинические исследования с применением общеклинических и инструментальных методов, статистическая обработка полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты работы соответствуют пунктам 2,3,5 паспорта научной специальности Внутренние болезни (медицинские науки).

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных данных определена репрезентативностью сформированной выборки, использованием математических методов частного и графического анализа, статистических методик с расчетом оптимального числа пациентов для получения достоверных результатов.

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в исследовании, были апробированы и внедрены в процесс лечебно-диагностической деятельности БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника № 18» (главный врач – Колягина Н.М.) и учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (заведующий кафедрой - д.м.н., профессор Васильева Л.В.).

Апробация работы

Основные результаты были доложены и обсуждались на следующих научно-практических конференциях: VI Междисциплинарном медицинском форуме с международным участием «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи и профессионального медицинского образования» (г. Белгород, 2021); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2021, 2022); научно-практической конференции «Современные Медицинские исследования на языке мировой науки» (г. Воронеж, 2021); XVI Национальном конгрессе Терапевтов с Международным Участием, посвященным 150-летию со дня Рождения Д.Д. Плетнева (г. Москва, 2021); Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни Ревматологии в Санкт-Петербурге-2021» (г. Санкт-Петербург, 2021).

Публикации.

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 научных работ в изданиях регионального и центрального уровня, из них 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и Высшего образования Российской Федерации, 9 - в журналах, индексируемых базой РИНЦ, 1 свидетельство о регистрации базы данных RU 2022622394 от 04.10.22 г.

Объем и структура диссертационной работы

Общий объем текста диссертационной работы составляет 129 страниц машинописного текста, в том числе содержит 17 таблиц и 10 рисунков. Диссертационная работа включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы. Список литературы состоит из 296 источника, в том числе 72 отечественных и 224 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Общая характеристика больных.

В исследование, проводившееся на клинической базе при БУЗ ВО «ВГКБ № 20», включены 90 пациентов с установленным диагнозом Хроническая обструктивная болезнь

легких (ХОБЛ) – код J44 по МКБ-10. Пациенты разделены на две равные по численности группы. Первая группа включала пациентов с диагнозом ХОБЛ без метаболического синдрома. Вторая группа включала пациентов с коморбидным ХОБЛ метаболическим синдромом.

Группой контроля служили данные обследования 20 практически здоровых добровольцев.

Критерии включения в исследование:

1. Клинически подтвержденная ХОБЛ среднетяжелого (II степень): $ОФВ_1 50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ (70%) или тяжелого течения (III степень): $ОФВ_1 30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ (70%)
2. Длительность заболевания не менее четырех лет.
3. Наличие метаболического синдрома оценивали согласно Национальным российским клиническим рекомендациям (Клинические рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом МЗ РФ, 2013 год).

Критериями исключения из исследования служило наличие следующих параметров:

1. Сочетанные заболевания бронхолегочной системы (бронхиальная астма, саркоидоз, облитерирующий бронхит, пневмония, туберкулез, бронхоэктатическая болезнь, фиброзирующие заболевания легких); патология щитовидной и паращитовидных желез, гематологические заболевания, ревматологическая патология; курс лечения с назначением глюкокортикостероидных гормонов и другой заместительной гормональной терапии, в том числе витамина D и антирезорбтивных средств; злокачественные опухоли различной локализации, в том числе указанные в анамнезе; психические заболевания и состояния, препятствующие сбору анамнеза и общению с пациентом; цирроз печени; хроническая болезнь почек С3б и более, а также пациенты, получающие заместительную почечную терапию.
2. Нестабильные гемодинамические параметры, в том числе снижение сатурации (SpO_2) ниже 90 %, требующей респираторной поддержки;
3. Злоупотребление алкоголем, а именно прием дозы, эквивалентной 20 мл чистого этанола в сутки;
4. Дефицит массы тела ($ИМТ < 18,5$ кг/м²).

Методы обследования пациентов.

У всех исследуемых оценивали антропометрические параметры: измеряли рост (см), вес (кг), окружность талии (см), рассчитывали ИМТ (кг/м²).

Для оценки жалоб пациентов, таких как заложенность в грудной клетке, кашель, мокрота использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ, баллы от 0 до 10). Для оценки степени тяжести одышки использовали шкалу одышки modified Medical Research Council (mMRC, баллы от 0 до 4). Степень выраженности симптомов ХОБЛ и влияния заболевания на повседневную деятельность пациентов оценивали с помощью теста оценки ХОБЛ – COPD Assessment Test (CAT, баллы от 0 до 45).

Оценку функции внешнего дыхания осуществляли с помощью спирометра «Диамант-С» с определением значения $ОФВ_1$, $ФЖЕЛ$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, выражаемых в %, после пробы с 400 мкг сальбутамола с учетом системы должных нормативов (Клемент Р.Ф. и соавт., 1993).

Изменения МПКТ подтверждали согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике остеопороза (2019 г) по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрии) по Z и T-критерию, определяемому по величине стандартного отклонения (SD) минеральной плотности костной ткани пациента, измеренной в соответствующей локализации, от среднего пикового значения костной массы у здоровых молодых лиц, а также с учетом клинических методов исследования. К нормальным значениям МПКТ относятся показатели выше -1SD от референтной базы данных по T-критерию, значения от -1SD до -2.5 SD

классифицируются как остеопения, отклонение ниже $-2,5$ SD – остеопороз. Так же пациентам провели рентгенографическое обследование грудного и поясничного отдела позвоночника в двух проекциях. Для характеристики выраженности болевого синдрома применили визуально аналоговую шкалу в баллах: 0-24 отсутствие или слабая боль, 25-49 – умеренная, 50 -74 сильная и 75-100 баллов- очень сильная боль.

Уровни показателей воспалительных цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α - определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА): для ИЛ-4 - набор реагентов кат. № BMS225 (производство BSM), для ИЛ-6 – набора реагентов кат. № BMS213 (производство Bender Medsystems), ИЛ-18 - набора реагентов кат. № BMS267 (производство Bender Medsystems), ФНО- α - набора реагентов кат. № BMS223HS (производство Bender Medsystems). Уровень резистина определяли количественным методом с помощью иммуноферментного анализа набором реагентов кат. № RD191016100 Human Resistin Elisa (производство «БиоВендор-Лаборатории медицина а.с. Чешская Республика).

Показатели метаболизма костной ткани определяли с помощью следующих методик: С-концевой терминальный телопептид коллагена 1 типа- иммуноферментный анализ, набор реагентов кат. № AC-02F1 производство IDS (США); остеопротегерин-иммуноферментный анализ, набор реагентов кат. № RD191016100 Human Resistin Elisa производство «БиоВендор-Лаборатории медицина а.с. (Чешская Республика); остеокальцин – иммуноферментный анализ, набор реагентов кат. № MG 59071 производство IBL (США); щелочная фосфатаза– иммуноферментный анализ, набор реагентов кат. № 8012 производство QUIDEL (США), паратиреоидный гормон - электрохемилюминесцентный иммуноанализ, Cobas e601(Roche).

Для генотипирования полиморфизмов гена рецептора кальцитонина Pro447Leu (Лаборатория ООО «МедЛаб» СПб) применялись набор реагентов производства ООО НПФ «Литех» (Москва) кат. № 01274-100 и набор производства ЗАО «Синтол» (Москва). Интерпретация полученных результатов следующая: комбинация Pro/Pro соответствует норме; Pro/Leu – имеется патологический аллель, гетерозиготная мутация; Leu/Leu – наличие патологических аллелей, гомозиготная мутация.

Определяли следующие показатели общего анализа крови: эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, базофилы, лимфоциты, СОЭ, гематокрит. Определение показателей общего анализа крови осуществлялось с использованием автоматического анализатора MINDRAY BC-5300 (КНР). Оценка биохимического анализа крови с помощью автоматического анализатора MINDRAY BS-200E (КНР) включала в себя определение глюкозы, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов и гликированного гемоглобина, СРБ.

Математическая и статистическая обработка данных

Статистическая обработка включала оценку среднего арифметического и его ошибки и других параметров описательной статистики, корреляционный анализ, позволяющий оценить взаимосвязи исследуемых параметров, дискриминантный анализ, призванный выделить набор признаков, в наибольшей степени отражающий различия между исследуемыми группами. Дискриминантный анализ в нашем исследовании выбран с целью выделения группы параметров и конкретного параметра из групп этой группы, величина отклонения от нормы которого наиболее точно соответствует его диагностической значимости по отношению к оценке влияния генетических мутаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты расчетов средних значений исследованных параметров в группах исследования и степень статистической значимости выявленных различий между ними показали следующее (табл. 1-5). Различия между таким антропометрическими данными, как половая принадлежность и рост не имели статистической значимости между всеми группами исследования.

Таблица 1 – Общая характеристика групп исследования (M±σ)

Параметры	Группы исследования n=110			Достоверность различий, p		
	Группа контроля, n=20	ХОБЛ, n=45	ХОБЛ+ МС, n=45	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Возраст (годы)	26,7±5,8	63±5,7	63,18±5,2	0,0001*	0,0001**	0,8778
Пол (мужчин/женщин %)	45,0/55,0	51,1/48,9	66,7/33,3	0,6576	0,11622	0,1367
Рост (см)	170,85±1,89	168,78±1,33	168,98±1,08	0,3756	0,396435	0,9074
Масса тела (кг)	69,2±7,24	67,87±7,54	99,73±9,71	0,5050	0,0001**	0,0001#
ИМТ (кг/м ²)	23,72±1,39	23,78±1,27	34,95±2,87	0,8686	0,0001**	0,0001#
Окружность талии, см	78,45±1,25	84,2±6,13	97,1±3,12	0,0006*	0,0001**	0,0001#
Длительность заболевания (годы)	нет	10,2±0,86	13,96±0,92	–	–	0,0037#
Госпитализации по поводу обострений ХОБЛ	нет	1,67±0,07	1,87±0,05	–	–	0,0251#

Примечание: n – здесь и последующих таблицах – число участников исследования;

* – статистически значимые различия между пациентами любой из групп с ХОБЛ и группой практически здоровых добровольцев; # – статистически значимые различия между пациентами группы ХОБЛ и группы сочетания ХОБЛ+МС.

По возрасту пациенты обеих групп статистически значимо отличались от практически здоровых добровольцев (26,7±5,8 года), но различия между группой пациентов с ХОБЛ (63±5,7 года) и пациентов с ХОБЛ в сочетании с МС (63,1±5,2года) были не значимы.

По величине индекса массы тела, длительности заболевания и количеству госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ группы пациентов, у которых ХОБЛ сочеталась с МС выявлены статистически значимые различия.

Доли пациенток, находящихся в периоде менопаузы (рис. 1), что является существенным фактором риска снижения минеральной плотности кости и патологических переломов, группы ХОБЛ и ХОБЛ+МС были сопоставимы (88% и 70% от численности женщин в каждой из групп соответственно)

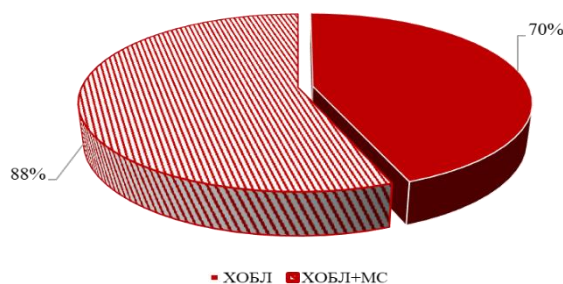


Рисунок 1 – Распределение доли пациенток, находящихся в периоде менопаузы в группах исследования

Наследственный анамнез по ХОБЛ отмечен менее, чем у двух процентов пациентов в обеих группах (рис. 2), патологические переломы у пациентов с ХОБЛ встречались реже (11 человек), чем у пациентов из группы ХОБЛ+МС (16 человек), статистической значимости эти различия не имели ($p=0,255$).

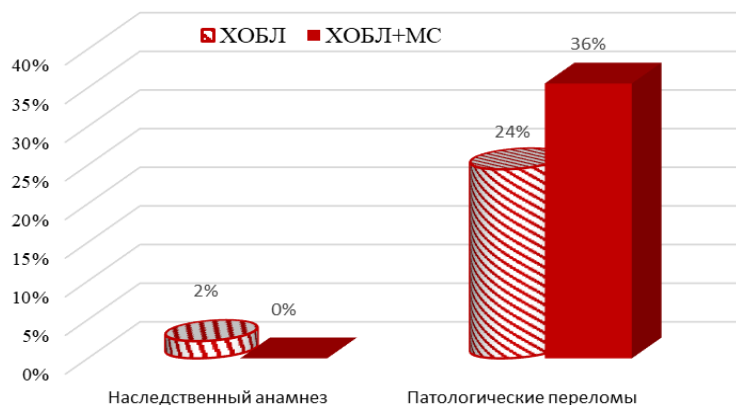


Рисунок 2 – Частота встречаемости наследственного анамнеза и патологических переломов у пациентов исследуемых групп

Наличие гиподинамии отметили все пациенты групп ХОБЛ и сочетания ХОБЛ и гиподинамии, на фоне отсутствия этого состояния у исследуемых группы контроля. Артериальная гипертензия выявлена у каждого (100%) пациента группы ХОБЛ+МС, и у 35,6% группы пациентов, страдающих только ХОБЛ.

По параметрам выраженности клинических симптомов у пациентов, оцененных с использованием различных опросников (табл. 2) статистически значимых отличий между группами пациентов не выявлено только по жалобам на кашель и отделение мокроты.

Таблица 2 – Выраженность клинических симптомов проявлений ХОБЛ в группах пациентов, оцениваемых при помощи тестовых опросников ($M \pm m$)

Параметры		Пациенты с ХОБЛ, n=90		Достоверность различий по критерию Стьюдента, p (t)
		ХОБЛ, n=45	ХОБЛ+МС, n=45	
ВАШ (баллы)	Заложенность в грудной клетке	4,31±0,07	4,64±0,07	0,0013#
	Кашель	4,69±0,08	4,78±0,06	0,372002
	Мокрота	4,84±0,05	4,89±0,05	0,540464
	Одышка	3±0	3,29±0,07	0,00017#
	Боли	49,9±1,79	72,5±0,59	0,0001#
САТ (баллы)		28,31±0,35	30,13±0,1	0,0001#
mMRC, степень		2,98±0,02	3,29±0,07	0,0001#

Примечание: # – статистически значимые различия между пациентами группы ХОБЛ и группы сочетания ХОБЛ+МС.

По большинству анамнестических показателей группы пациентов ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с МС статистически значимых различий не выявлено, что позволяет сделать вывод о правомерности сравнения результатов по другим исследованным в работе блокам параметров.

Показатели, отражающие активность процессов метаболизма костной ткани (табл. 3) у пациентов обеих групп, существенно в абсолютном выражении и статистически значимо отличались от уровня группы практически здоровых добровольцев.

Таблица 3 – Показатели метаболизма костной ткани в исследуемых группах (Me [Q1; Q3])

Параметры	Группы исследования, n=110			Достоверность различий по критерию Стьюдента, p (t)		
	Группа контроля, n=20	ХОБЛ, n=45	ХОБЛ+ МС, n=45	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Z-критерий, SD	1,66 [0,8;2,4]		-1,93	0,0001*	0,0001**	0,0001#
T-критерий, SD		-1,64 [-2; -1,1]	[-2,6; -1,5]			
C-концевой терминальный телопептид коллагена первого типа, нг/мл	0,34 [0,18;0,54]	8,54 [4,85; 12,53]	11,92 [5,19; 14,85]	0,0001*	0,0001**	0,0001#
Щелочная фосфатаза, Ед/л	82,4[36;146]	32,08 [23,7;44,6]	28,57 [20,1;44]	0,0001*	0,0001**	0,0001#
Остеокальцин, нг/мл	28,05 [15;42]	10,2 [1,5;45,3]	8,22 [2;15]	0,0001*	0,0001**	0,1636
Остеопротегерин, нмоль/л	5,63 [4,34;7,01]	3,71 [1,1;7,8]	2,35 [0,3;3,9]	0,0001*	0,0001**	0,0001#
Паратиреоидный гормон, пмоль/л	5,08 [3,02;6,47]	16,38 [9,1;19,92]	22,19 [19,64; 24,91]	0,0001*	0,0001**	0,0001#

Примечание: * – статистически значимые различия между пациентами любой из групп с ХОБЛ и группой практически здоровых добровольцев; # – статистически значимые различия между пациентами группы ХОБЛ и группы сочетания ХОБЛ+МС.

Статистически значимая разница выявлена и между группами ХОБЛ и ХОБЛ+МС по всем показателям блока, кроме уровня остеокальцина. Показатель плотности костной ткани – T-критерий наиболее низкий, соответствующий уровню остеопении, граничащей с остеопорозом, у пациентов группы ХОБЛ+МС (-1,93 SD). У пациентов группы ХОБЛ этот показатель также ниже нормы, соответствует уровню остеопении и составляет -1,64 SD. Отмечен значительно выше уровень C-концевого терминального телопептида (8,54 против 11,92 нг/мл), паратиреоидного гормона (16,38 и 22,19 пмоль/л), а щелочной фосфатазы и остеопротегерина ниже, в среднем у пациентов группы ХОБЛ+МС, чем у пациентов группы ХОБЛ (28,57 и 32,08 Ед/л, 2,35 и 3,71 нмоль/л соответственно).

По блоку показателей, включающему воспалительные маркеры и маркеры иммунной защиты (табл. 4), уровень СРБ и ФНО-α в группах пациентов статистически значимо не отличались, в то время как от группы практически здоровых добровольцев у пациентов достоверные отличия выявлены.

Статистически значимы были изменения уровня интерлейкинов у пациентов с сочетанием ХОБЛ +МС, чем у пациентов только с ХОБЛ. Известно, что резистин влияет на инициацию воспалительных реакций, активацию эндотелия и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, что выводит этот параметр в число наиболее значимых, его уровень в 2,5 раза был выше у пациентов групп исследования в сравнении с практически здоровыми добровольцами. В группе ХОБЛ+МС на 11% выше, чем в группе ХОБЛ. Различия статистически значимы (p=0,05)

Таблица 4 – Уровни воспалительных и иммунологических маркеров в исследуемых группах (Ме [Q1; Q3])

Параметры	Группы исследования n=110			Достоверность различий по критерию Стьюдента, p (t)		
	Группа контроля, n=20	ХОБЛ, n=45	ХОБЛ+ МС, n=45	p ₁ -p ₂	p ₁ -p ₃	p ₂ -p ₃
СРБ, мг/л	1,85 [0,11;4,2]	4,59 [0,25;19,2]	3,89 [0,61;19,3]	0,0001*	0,0089**	0,5286
ФНО-α, пг/мл	4,66 [1,4;7,1]	14,8 [8,2;20]	15,13 [9;20,5]	0,0001*	0,0001**	0,6249
IL-4, пг/мл	4,92 [1,2;9,1]	14,94 [10,1;19,5]	16,76 [10;21,8]	0,0001*	0,0001**	0,0001#
IL-6, пг/мл	4,84 [1,8;7,6]	14,34 [7,3;19,6]	18,32 [8,9; 29,9]	0,0001*	0,0001**	0,0001#
IL-18, пг/мл	76,72 [27,19; 95,11]	143,6 [33,18; 240,4]	173,9 [111,68; 425,2]	0,0001*	0,0001**	0,0216#
Резистин, нг/мл	6,72 [4,5;11]	16,69 [12,7;19,3]	17,42 [14,5;21]	0,0001*	0,0001**	0,0375#

Примечание: * – статистически значимые различия между пациентами любой из групп с ХОБЛ и группой практически здоровых добровольцев; # – статистически значимые различия между пациентами группы ХОБЛ и группы сочетания ХОБЛ+МС.

По блоку параметров биохимического анализа крови (табл. 5), исследованных в нашей работе, достоверных отличий между группами пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ+МС не выявлено только по уровню липопротеидов низкой плотности (3,09 и 2,78 ммоль/л соответственно).

Таблица 5 – Результаты оценки параметров биохимического анализа крови в исследуемых группах (Ме [Q1; Q3])

Параметры	Группы исследования n=110			Достоверность различий по критерию Стьюдента, p (t)		
	Группа контроля, n=20	ХОБЛ, n=45	ХОБЛ+ МС, n=45	p ₁ -p ₂	p ₁ -p ₃	p ₂ -p ₃
НbA1c, %	3,65 [2;6]	4,47 [2;6,48]	7,47 [6,5;8]	0,0130*	0,0001**	0,0001#
Глюкоза, ммоль/л	4,97 [3,99;5,96]	5,32 [4,15;6,48]	7,58 [6;12]	0,0100*	0,0001**	0,0001#
Общий холестерин, ммоль/л	4,63 [3,56;6,2]	4,42 [3,17;5,89]	6,16 [3,21;7,24]	0,2652	0,0001**	0,0001#
Триглицериды, ммоль/л	1,23 [1;1,5]	1,42 [1;1,6]	2,08[1,9;2,4]	0,0001*	0,0001**	0,0001#
ЛПНП, ммоль/л	3,55 [1,71;4,67]	3,09 [1,71;4;84]	2,78 [1,45;4,34]	0,0001*	0,0001**	0,0976
ЛПВП, ммоль/л	1,45 [0,86;2,11]	1,54 [0,86;2,23]	0,99 [0,12;2,23]	0,4193	0,0001**	0,0001#

Примечание: * – статистически значимые различия между пациентами любой из групп с ХОБЛ и группой практически здоровых добровольцев; # – статистически значимые различия между пациентами группы ХОБЛ и группы сочетания ХОБЛ+МС.

Уровень глюкозы и общего холестерина у пациентов, страдающих ХОБЛ в сочетании с МС выше, чем у пациентов, страдающих только ХОБЛ. Уровень липопротеидов высокой плотности, напротив, существенно ниже у пациентов, с сочетанием ХОБЛ+МС, в сравнении с группой пациентов с ХОБЛ, а также контрольной группой.

Параметры функции внешнего дыхания в группах пациентов ХОБЛ и в сочетании ХОБЛ+МС не имеют статистически значимых различий, за исключением ФЖЕЛ в процентах (71,55 и 68,35 соответственно). Все другие показатели значимо отличаются от уровня группы контроля ($p=0,0001$), и всего на несколько процентов ($p>0,1$), статистически не достоверно, в группах пациентов ХОБЛ и ХОБЛ+МС, что подтверждает правильность формирования групп, адекватность оценки других измеряемых показателей и достоверность сделанных в работе выводов.

Результаты оценки параметров общего анализа крови выявили статистически значимые различия между группами ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с МС и практически здоровыми добровольцами. Однако, значимость этих показателей для построения моделей прогноза влияния генетических мутаций и других клинических и лабораторных показателей на минеральную плотность костной ткани крайне низка.

В то же время наибольший интерес вашей работе представляет оценка частоты генетических мутаций гена рецептора кальцитонина, CALCR=Pro447Leu и их взаимосвязей с параметрами минеральной плотности костной ткани, а также клиническими показателями, в частности, вероятностью патологических переломов.

Этот ген несет функцию контроля гомеостаза кальция, его взаимодействие с клеточным рецептором сопровождается снижением концентрации кальция в крови за счет ингибирования резорбции кости остеокластами, снижения реабсорбции кальция почками и снижения всасывания кальция в кишечнике. По данным, предоставленным нам лабораторией, выполнявшей анализ, возможны следующие варианты сочетания аллелей: Pro/Pro норма, ген функционирует в полном объеме, соответствие физиологической функции; Pro/Leu – замещена одна аллель, патологическая гетерозиготная мутация; Leu/Leu – замещены обе аллели, патологическая гомозиготная мутация. При варианте замещения нормальных аллелей снижается активность рецептора и чувствительность клеток-мишеней к действию гормона.

Установлено, что в исследованном нами контингенте пациентов и практически здоровых лиц распределение частоты встречаемости нормальных и патологических пар аллелей существенно различается (рис. 3).

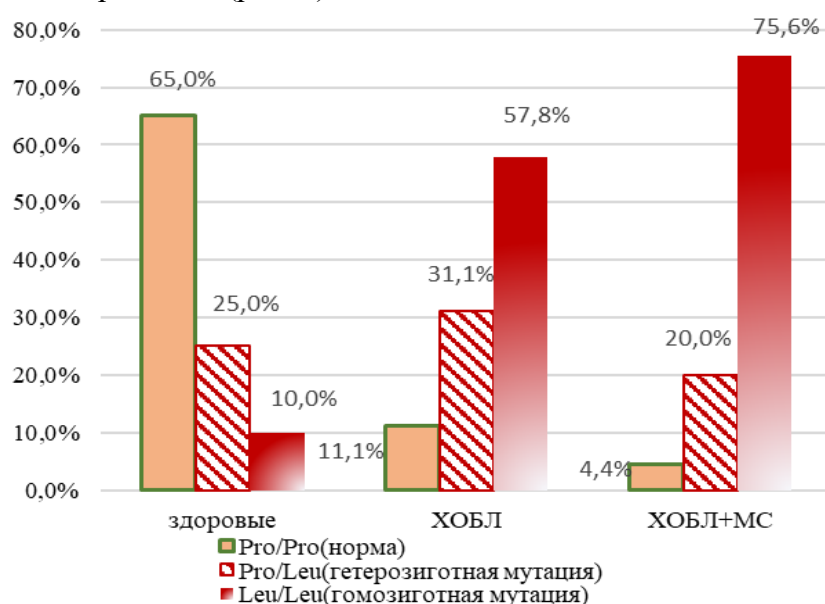


Рисунок 3 – Частоты встречаемости мутаций гена рецептора кальцитонина у практически здоровых лиц и пациентов в группах исследования

Установлено, что соответствующее норме сочетание аллелей характерно для 65,0% группы практически здоровых добровольцев. У пациентов с ХОБЛ такое сочетание встречается в 11,1% случаев, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и МС только 4,4% случаев.

Закономерность частот встречаемости гомозиготных мутаций обратно пропорциональна – в группе ХОБЛ+МС их 75,6% от численности обследованных, в группе ХОБЛ 57,8%, у практически здоровых добровольцев только 10,0%. Различия частот встречаемости одинаковых вариантов сочетания аллелей между группами наблюдения были статистически значимы.

Таким образом, нами установлен факт линейной зависимости высокой частоты встречаемости патологических сочетаний аллелей у пациентов с коморбидным ХОБЛ метаболическим симптомом – в 7,6 раза чаще при сочетании ХОБЛ+МС в сравнении с практически здоровыми. Обратная зависимость характерна для частот встречаемости нормального сочетания аллелей – у практически здоровых они встречаются 14,6 раза чаще, чем у пациентов с ХОБЛ+МС и 5,9 раза чаще, чем у пациентов с ХОБЛ.

Выявленные закономерности сформировали план построения следующей части нашего исследования, а именно выявление с использованием дискриминантного анализа групп наиболее подверженных изменениям параметров в каждом из приведенных выше блоков, а именно метаболизма костной ткани, воспалительных и иммунологических маркеров, биохимического анализа крови, функции внешнего дыхания и анамнестических данных.

В приведенных ниже таблицах и рисунках приняты следующие понятия и обозначения. Первая стандартизированная функция различения F_1 (гипотеза – различия значимы, определенное сочетание аллелей генов оказывает влияние на уровень показателей), вторая стандартизированная функция различения F_2 (гипотеза – различия не значимы, сочетание аллелей генов не оказывает влияния на уровень показателей).

В таблице 6 представлены результаты расчетов коэффициентов классификации для показателей метаболизма костной ткани.

Таблица 6 – Коэффициенты классификационной функции для генетических мутаций по блоку параметров метаболизм костной ткани

Параметр оценки метаболизма костной ткани		Классифицирующий фактор – наличие генетических мутаций			
		нет	гетерозиготная мутация	гомозиготная мутация	
С_концевой терм. пептид, нг/мл		-0,227091	0,139264	0,642652	
Остеокальцин, нг/мл		0,79784	0,700979	0,715187	
Щелочная фосфатаза, Ед/л		0,219609	0,250216	0,266512	
Остеопротегерин, пмоль/л		4,41732	5,14467	4,90983	
ПТГ, пмоль/л		2,27632	2,44242	2,30437	
Т-критерий, SD		-3,07439	-3,52931	-3,52146	
Константа		-36,0921	-42,9595	-45,0289	
дискриминантная функция	собственное значение	относительный процент	каноническая корреляция	лямбда Уилкса	P-значение
F_1 (различия значимы)	1,11986	92,28	0,72682	0,431341	0,0000*
F_2 (различия НЕ значимы)	0,0936374	7,72	0,29261	0,91438	0,0958

Примечание: * – статистически значимые различия.

Установлено, что этот набор показателей статистически значимо позволяет дифференцировать (различать) наличие и форму мутаций гена CALCR.

Центроид класса, в который собраны данные исследуемых не имевших мутаций, расположен вне зоны значений тех пациентов, которые имели мутации (рис. 4), наборы данных этого блока также не имеют наложений у имевших и не имевших мутации. Наборы данных, полученных у исследуемых с гомо- или гетерозиготными мутациями, имеют частичные пресечения. Наиболее значимые показатели при оценке по величине коэффициентов дискриминации – уровень остеопротегерина (4,41 усл.ед.), Т-критерий (-3,07 усл.ед.) и ПТГ (2,27 усл.ед.).

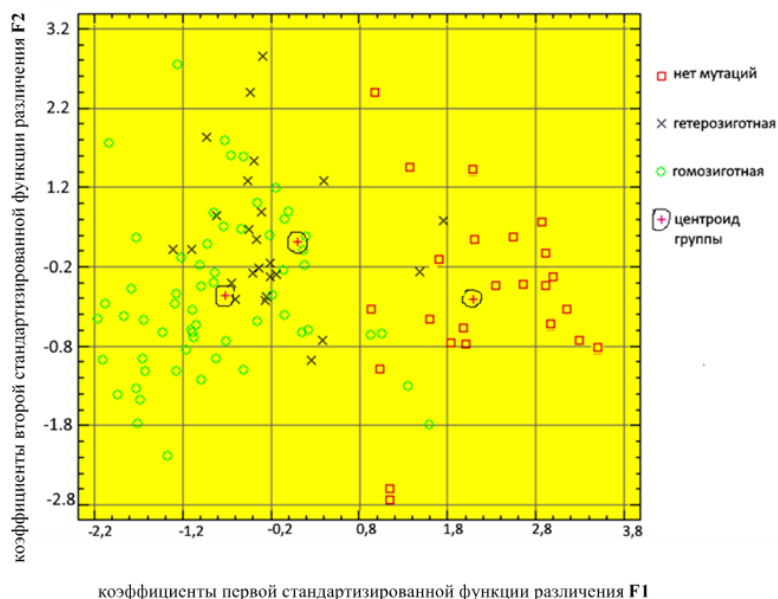


Рисунок 4 – Дискриминантная функция оценки различий признака мутации гена CALCR Pro447Leu по блоку параметров метаболизма костной ткани

В таблице 7 представлены результаты расчетов коэффициентов классификации для показателей, отражающих уровень воспалительных и иммунологических маркеров.

Таблица 7 – Коэффициенты классификационной функции для генетических мутаций по блоку параметров воспалительных и иммунологических маркеров

Иммунологические маркеры	Классифицирующий фактор – наличие генетических мутаций			лямбда Уилкса	Р-значение
	нет	гетерозиготная	гомозиготная		
СРБ, мг/л	0,00443035	0,0371398	0,0869393		
ФНО- α , пг/мл	0,035307	-0,0173304	-0,0193797		
IL-4, пг/мл	0,00869518	0,0589895	-0,0471416		
IL-6, пг/мл	-0,0316825	0,102609	0,200767		
IL-18, пг/мл	0,0108973	0,019669	0,0198116		
Резистин, нг/мл	0,752756	1,04969	1,2433		
Константа	-5,28641	-11,4566	-14,6725		
дискриминантная функция	собственное значение	относительный процент	каноническая корреляция		
F1 (различия значимы)	0,85374	97,77	0,67864	0,529147	0,0000 *
F2 (различия НЕ значимы)	0,0194713	2,23	0,13820	0,980901	0,8470

Примечание: * – статистически значимые различия.

Центроид класса и набор данных для данных исследуемых не имевших мутаций значимо дискриминирует этот блок с данными пациентов, имевших мутации (рис. 5). Наборы данных, полученных у исследуемых с гомо- или гетерозиготными мутациями, имеют частичные пресечения. Наиболее значимым показателем по величине коэффициента дискриминации в этом блоке является уровень резистина (0,75 усл.ед.).

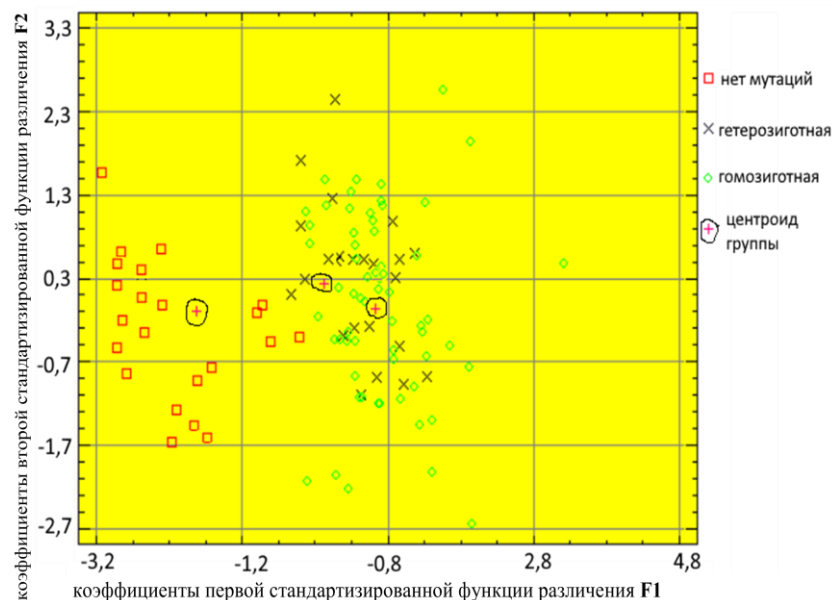


Рисунок 5 – Дискриминантная функция оценки различий признака мутации гена CALCR Pro447Leu по блоку параметров воспалительных и иммунологических маркеров

В таблице 8 представлены результаты расчетов коэффициентов классификации для показателей биохимического анализа крови.

Таблица 8 – Коэффициенты классификационной функции для генетических мутаций по блоку параметров биохимического анализа крови

Параметр оценки метаболизма костной ткани	Классифицирующий фактор – наличие генетических мутаций				
	нет	гетерозиготная	гомозиготная		
Глюкоза, ммоль/л	-0,850452	-0,683327	-0,480446		
Общий холестерин, ммоль/л	2,8022	2,60352	2,94264		
Триглицериды, ммоль/л	4,02382	4,56367	4,70952		
ЛПНП, ммоль/л	6,19593	4,74413	4,06318		
ЛПВП, ммоль/л	3,16474	3,85959	3,12534		
Глюкоза, ммоль/л	10,9967	10,3383	11,4596		
Константа	-35,8162	-35,3416	-37,4227		
дискриминантная функция	собственное значение	относительный процент	каноническая корреляция	лямбда Уилкса	P-значение
F1 (различия значимы)	0,503967	85,07	0,57887	0,610895	0,0000*
F2 (различия НЕ значимы)	0,0884175	14,93	0,28502	0,918765	0,1150

Примечание: * – статистически значимые различия.

По этому блоку параметров набор данных имевших и не имевших генетических мутаций значимо дискриминирует (рис. 6). У исследуемых с гомо- или гетерозиготными

мутациями имеются частичные пресечения наборов данных, не имевшие мутаций выделены в значимо отстоящий блок. Наиболее значимым показателем по величине коэффициента дискриминации в этом блоке является уровень глюкозы (10,99 усл.ед.) и липопротеины низкой плотности (6,19 усл.ед.).

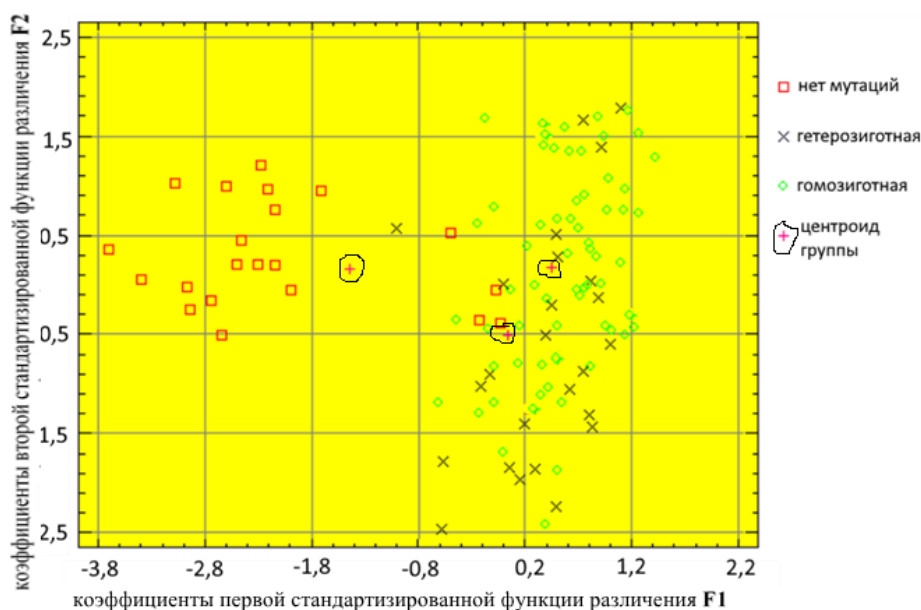


Рисунок 6 – Дискриминантная функция оценки различий признака мутации гена CALCR Pro447Leu по блоку параметров биохимического анализа крови

В таблице 9 представлены результаты расчетов коэффициентов классификации для параметров функции внешнего дыхания.

Таблица 9 – Коэффициенты классификационной функции для генетических мутаций по блоку параметров функции внешнего дыхания

Параметр оценки метаболизма костной ткани	Классифицирующий фактор – наличие генетических мутаций				
	нет	гетерозиготная	гомозиготная		
ФЖЕЛ, л	7,2163	7,10749	7,76768		
ФЖЕЛ, %	1,37971	1,30379	1,30551		
ОФВ1, л	-7,0313	-8,92191	-10,3022		
ОФВ1, %	-0,00396641	0,000895286	0,00262157		
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	0,536316	0,555948	0,537399		
ПОС, л/с	5,70741	6,39356	6,37578		
МОС 25, л/с	-6,69927	-8,07667	-7,4959		
МОС 50, л/с	-5,24073	-2,95147	-5,24621		
МОС 75, л/с	3,76962	0,643472	4,14498		
Константа	-76,4621	-68,8949	-67,9489		
дискриминантная функция	собственно е значение	относительны й процент	каноническая корреляция	лямбда Уилкса	Р-значение
F1 (различия значимы)	0,520235	84,28	0,58498	0,599604	0,0000*
F2 (различия НЕ значимы)	0,0970453	15,72	0,29742	0,911539	0,2988

Примечание: * – статистически значимые различия.

В этом блоке параметров центроиды наборов данных имевших и не имевших генетических мутаций значимо дискриминирует (рис. 7), однако имеются единичные пересечения отдельных исследуемых. Показатели этого блока следует признать не в полной мере применимыми для включения в функцию прогнозирования минеральной плотности костной ткани.

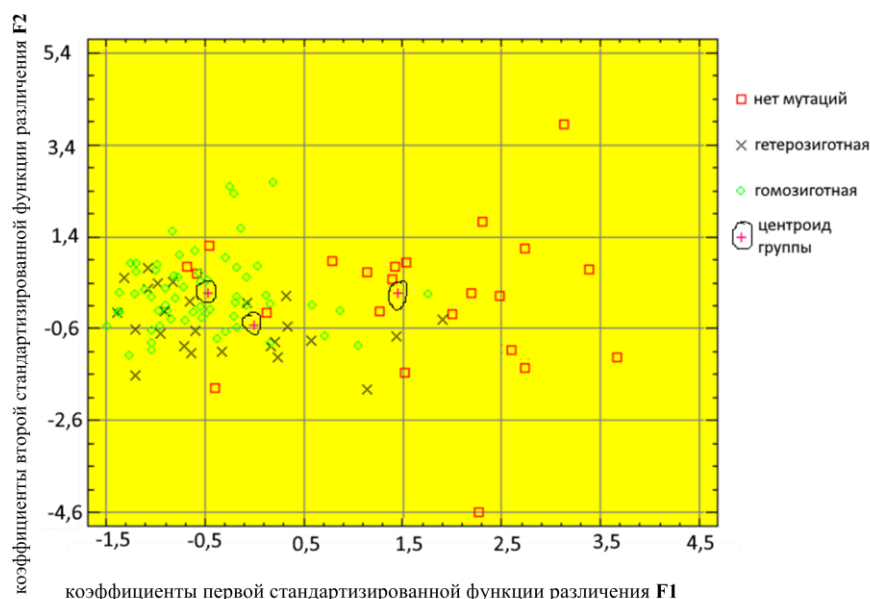


Рисунок 7 – Дискриминантная функция оценки различий признака мутации гена CALCR Pro447Leu по блоку параметров функции внешнего дыхания

В таблице 10 представлены результаты расчетов коэффициентов классификации для параметров анамнестического блока.

Таблица 10 – Коэффициенты классификационной функции для генетических мутаций по блоку анамнестических данных

Параметр оценки метаболизма костной ткани	Классифицирующий фактор – наличие генетических мутаций				
	нет	гетерозиготная мутация	гомозиготная мутация		
Степень ХОБЛ	14,3363	16,0894	16,1395		
Длительность заболевания	0,929068	0,966572	1,00892		
Рост (см)	67,3248	67,1683	67,185		
Масса тела (кг)	-67,7584	-67,6359	-67,5955		
Индекс массы тела, кг/м ²	223,881	223,68	223,496		
Интерпретация ИМТ	-179,762	-180,602	-179,586		
Окружность талии, см	-5,02843	-5,02344	-5,02127		
Константа	-5866,8	-5847,26	-5849,55		
дискриминантная функция	собственно е значение	относительный процент	каноническая корреляция	лямбда Уилкса	Р-значение
F1 (различия значимы)	0,629044	90,03	0,62140	0,573862	0,0000
F2 (различия НЕ значимы)	0,0696949	9,97	0,25525	0,934846	0,3202

Примечание: * – статистически значимые различия.

Расчеты и графическая интерпретация распределения параметров этого блока показали (рис.8), что центроиды наборов данных различимы, однако имеются практически полные наложения показателей исследуемых, имевших и не имевших мутации. Показатели этого блока следует исключить из набора, пригодного для расчета функции прогнозирования минеральной плотности костной ткани.

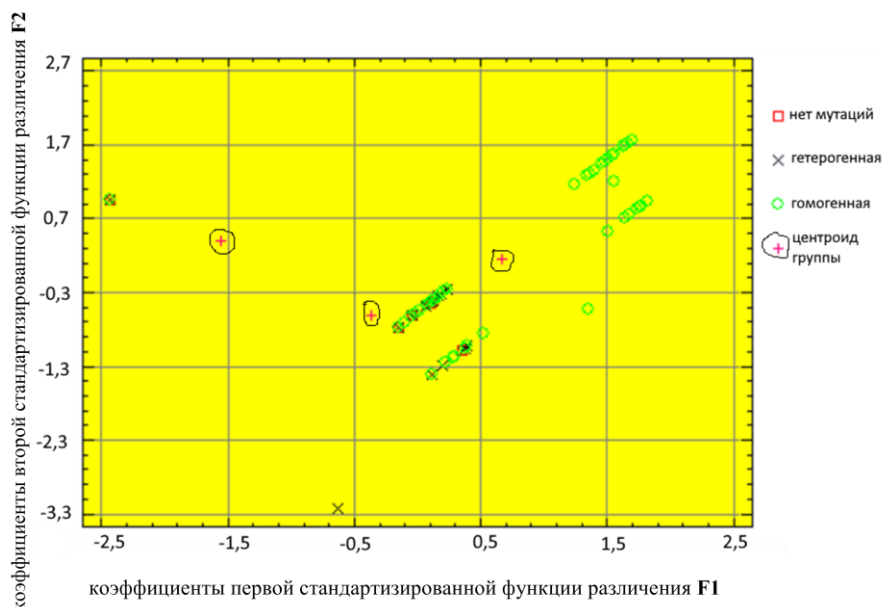


Рисунок 8 – Дискриминантная функция оценки различий признака мутации гена CALCR Pro447Leu по блоку анамнестических параметров

Расчетные коэффициенты и их графическая интерпретация распределения дискриминантной функции оценки различий признака мутации гена CALCR Pro447Leu по блоку параметров общего анализа крови показали, что центроиды классов не обладают различительными характеристиками. Для каждого из трех вариантов сочетания аллелей гена коэффициенты находятся в смежных диапазонах.

Путем последовательного исключения из каждого блока параметров тех конкретных показателей, которые по данным наших расчетов в наименьшей степени подвержены влиянию генетических факторов, отобраны четыре показателя, которые в наибольшей степени зависят от мутаций гена рецептора кальцитонина, CALCR=Pro447Leu. В их число вошли уровень паратиреоидного гормона, резистина, глюкозы крови и липопротеинов низкой плотности. С использованием именно этих показателей в качестве влияющих было построено регрессионное уравнение для прогноза величины минеральной плотности кости, оцениваемой по Т-критерию – количеству стандартных отклонений от среднего значения МПК здоровых лиц в возрасте 20-40 лет.

Формула имеет вид:

$$\text{МПК}_{\text{прогноз}} = 2,295 - 0,149751 \cdot \text{уровень паратиреоидного гормона} - 0,091207 \cdot \text{уровень резистина} + 0,163271 \cdot \text{уровень глюкозы крови} - 0,221643 \cdot \text{уровень ЛПНП крови}.$$

Величины показателей, рассчитанных по этой формуле для каждого из участвующих в нашем исследовании, позволили выявить средние значения коэффициента прогнозирования минеральной плотности костной ткани для трех групп:

когда МПК в норме (Т-критерий от +2,5 до - 0,9 SD) величина $\text{МПК}_{\text{прогноз}}$ составляет +1,65 усл.ед. и более;

когда МПК соответствует остеопении (Т-критерий от -1 до -2 SD) величина МПК прогноз лежит в диапазоне от -1,7 до -2,2 усл. ед.;

когда МПК соответствует пограничной с остеопорозом остеопении (Т-критерий менее -2 SD) величина МПК прогноз равна или менее 2,2 усл. ед. (рис. 9).

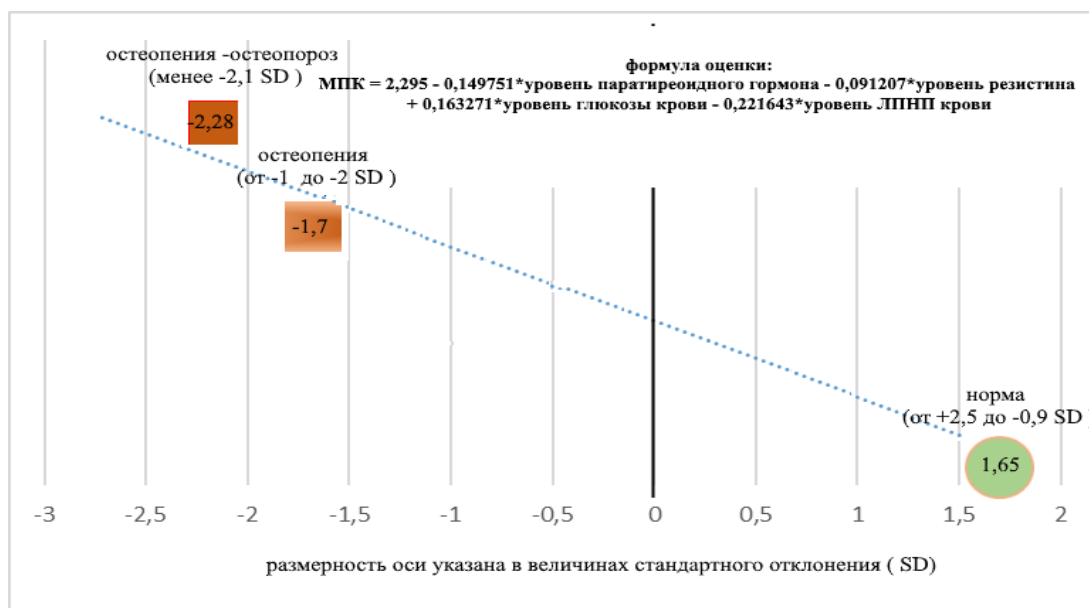


Рисунок 9 – Графическое представление модели расчетной функции прогнозирования минеральной плотности костной ткани по Т-критерию.

Сформулированное выше правило позволяет практическому врачу, используя ограниченный набор стандартно измеряемых диагностических маркеров, с минимальными затратами времени принять решение о необходимости расширения объема диагностических процедур, в том числе и выполнении генетического исследования, а также выборе адекватной схемы персонализированной терапии пациента.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов ХОБЛ с метаболическим синдромом по сравнению с пациентами ХОБЛ без метаболического синдрома на фоне значимо выраженных клинических и функциональных изменений показателей наблюдается снижение ФЖЕЛ ($68,35 \pm 0,85\%$), увеличение массы тела ($99,73 \pm 9,71$ кг), индекса массы тела ($34,95 \pm 2,78$ кг/м²), окружности талии ($97,1 \pm 3,12$ см), снижение уровня минеральной плотности костной ткани (Т-критерий -1,93 SD).

2. Патогенетической особенностью при формировании коморбидной патологии является выраженное системное воспаление, что проявляется достоверно высоким уровнем воспалительных цитокинов (ИЛ-4 в 4,1 раза, ИЛ-6 в 1,3 раза, ИЛ-18 в 1,2 раза), адипокина (резистина в 1,1 раза) в группе больных ХОБЛ с МС, что выражается нарушением метаболизма костной ткани (увеличение в 1,4 раза С-концевого терминального телопептида коллагена первого типа и в 1,3 раза ПТГ, снижение в 1,6 раза остеопротегерина).

3. В группе ХОБЛ в сочетании с МС достоверно чаще встречается гомозиготный полиморфизм (75,6%) гена рецептора кальцитонина (CALCR=Pro447Leu). Установлен факт линейной зависимости высокой частоты патологических сочетаний аллелей (Pro/Leu,

Leu/Leu) в 7,6 раза чаще в сравнении с практическими здоровыми. И обратная зависимость для частоты встречаемости нормального сочетания аллелей (Pro/Pro)- у практически здоровых в 14,6 раза чаще, чем у пациентов ХОБЛ с МС.

4. Установлены взаимосвязи связи между уровнем ПТГ (2,27 усл.ед), резистина (0,75 усл.ед.), глюкозы крови (10,99 усл.ед.) и ЛПНП (6,19 усл.ед.) у больных с полиморфизмом гена рецептора кальцитонина (CALCR=Pro447Leu), влияющие на МПКТ.

5. Разработан алгоритм прогноза величины МПКТ с расчетом коэффициента по Т-критерию (при Т-критерии -1,7 до -2,2 усл.ед. МПКТ соответствует остеопении, пограничной с остеопорозом остеопении – при Т-критерии $\leq -2,2$ усл.ед) на основании показателей паратиреоидного гормона, резистина, глюкозы крови и липопротеинов низкой плотности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью раннего выявления остеопороза у больных ХОБЛ необходимо учитывать наличие коморбидной патологии в виде МС, утяжеляющего течение ХОБЛ, выраженность системного воспаления, способствующих снижению МПКТ.

У пациентов с ХОБЛ на фоне метаболического синдрома целесообразно определять полиморфизм гена рецептора кальцитонина (CALCR=Pro447Leu) для раннего проведения лечебно-диагностических мероприятий.

Предложенный способ прогнозирования степени нарушений МПКТ может быть использован для определения риска развития остеопороза или остеопении с учетом выявления полиморфизма гена рецептора кальцитонина (CALCR=Pro447Leu).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным в дальнейших разработках является комплексный подход в оценке состояния минеральной плотности костной ткани на всех этапах наблюдения за коморбидным пациентом с учетом полиморфизма генов, ответственных за метаболизм костной ткани. При сборе анамнеза, жалоб и данных методов обследования важно оценить вероятность развития поражения костных структур и определить алгоритм ведения пациентов.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Роль генетических и метаболических нарушений при остеопорозе / Л. В. Васильева, Е. Н. Беззубцева, Е. В. Гостева, Е. Ф. Евстратова // *Медицинский вестник Юга России.* – 2021. – Том 12, № 1. – С. 6-13.
2. Ассоциация провоспалительных цитокинов и низкой костной массы у пациентов с ХОБЛ / Л. В. Васильева, Е. Н. Беззубцева, Е. В. Гостева, Е. Ф. Евстратова // *Профилактическая медицина.* – 2021. – Том 24, № 5. – С. 47.
3. Связь дефицита витамина D с риском метаболического синдрома у лиц пожилого возраста / Ю. В. Татаринцева, Л. В. Васильева, Е. В. Гостева, И. А. Стародубцева, Е. Н. Беззубцева // *Терапия.* – 2021. – Том 7, № 3 (45). – С. 115-121.
4. Влияние дефицита витамина D на качество жизни у пожилых больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом / Ю. В. Татаринцева, О. А. Осипова, Л. В. Васильева, С. Ю. Попов, Е. Н. Беззубцева, Е. В. Гостева // *Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи и профессионального медицинского образования : сборник тезисов VI Междисциплинарного медицинского форума, Белгород,*

- 10-11 марта 2021 г. / под редакцией Н. И. Белоусова, Н. И. Жернаковой, О. А. Ефремовой. – Белгород : НИУ БелГУ, 2021. – С. 128-130.
5. Клинические особенности поражения скелета у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Л. В. Васильева, Е. Н. Беззубцева, Е. В. Гостица, Е. Ф. Евстратова, Ю. В. Татаринцева // Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи и профессионального медицинского образования : сборник тезисов VI Междисциплинарного медицинского форума, Белгород, 10-11 марта 2021 г. – Белгород : НИУ БелГУ, 2021. – С. 30-31.
6. Лечение больных остеопорозом при режиме самоизоляции в условиях пандемии COVID-19 / Л. В. Васильева, Е. Ф. Евстратова, Е. Ю. Сулова, Е. Н. Беззубцева // Боткинские чтения: Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием, Санкт-Петербург, 23-24 апреля 2021 г. – Санкт-Петербург : Санкт Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2021. – С. 57.
7. Васильева Л. В. Роль полиморфизма генов VDR3 и CALCR в нарушении минеральной плотности костной ткани у больных ХОБЛ / Л. В. Васильева, Е. Н. Беззубцева, Е. В. Гостица // XVI Национальный конгресс терапевтов с международным участием, Москва, 17-19 ноября 2021 г. – Москва : КСТ Групп, 2021. – С. 12.
8. Взаимосвязь дефицита витамина D с метаболическим синдромом у женщин старших возрастных групп / Л. В. Васильева, Е. В. Гостица, Ю. В. Татаринцева, М. Н. Латышева, Е. Н. Беззубцева // XVI Национальный конгресс терапевтов с международным участием, Москва, 17-19 ноября 2021 г. – Москва : КСТ Групп, 2021. – С. 13.
9. Лечение боли в суставах у больных, перенесших Коронавирусную болезнь (SARS COVID 19) / Л. В. Васильева, Е. Ф. Евстратова, Е. П. Карпухина, Д. А. Малюков, А. В. Попов, Е. Н. Беззубцева // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2021 : Всероссийский конгресс с международным участием, Санкт-Петербург, 14-16 октября 2021 г. / под редакцией В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – Санкт-Петербург : Человек и его здоровье, 2021. – С. 43-44.
10. Новые маркеры воспаления в суставах у пациентов с постковидным синдромом с системными иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями / Л. В. Васильева, Е. Ф. Евстратова, Е. Ю. Сулова, Е. Н. Беззубцева, Н. А. Барсукова // Боткинские чтения : Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием, Санкт-Петербург, 23-24 апреля 2022 г. – Санкт-Петербург : Человек и его здоровье, 2022. – С. 44.
- 11. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022622394 Российская Федерация. Клинико-генетические факторы костного метаболизма при ХОБЛ на фоне метаболического синдрома : № 2022622160 : заявл. 09.09.2022 : опубл. 04.10.2022 / Беззубцева Е. Н., Васильева Л. В., Гостица Е. В., Татаринцева Ю. В.**
- 12. Клинико-генетические особенности течения хронической обструктивной болезни легких с остеопорозом / Е. Н. Беззубцева, Л. В. Васильева, Е. В. Гостица, М. Н. Латышева, Е. Ю. Сулова // Практическая медицина. – 2023. – Том 21, № 4. – С. 96-101.**
13. Лечение боли в спине, обусловленной остеопорозом в условиях санкций, импортзамещающими лекарственными препаратами / Л. В. Васильева, Е. Ф. Евстратова, Е. Н. Беззубцева, Е. С. Овчинникова // Сборник научных трудов III Межвузовской конференции по вопросам соматических заболеваний, 6-7 июня 2024 г. – Москва : Кардиопрогресс, 2024. – С. 5-6.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАШ – визуально-аналоговая шкала
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ИЛ- 4 – интерлейкин – 4
ИЛ - 6 – интерлейкин – 6
ИЛ - 18 – интерлейкин -18
ИМТ – индекс массы тела
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МПКТ – минеральная плотность костной ткани
МС – метаболический синдром
ОК – остеокальцин
ОП – остеопороз
ОПГ – остеопротегерин
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду
СРБ – С- реактивный белок
ПОС – пиковая объемная скорость выдоха
ПТГ – паратиреоидный гормон
ФЖЕЛ – функциональная жизненная емкость легких
ФНО – α – фактор некроза опухоли альфа
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЩФ – щелочная фосфатаза
b-CrossLaps – С-концевой телопептид коллагена I типа
CALCR, Pro447Leu – ген рецептора кальцитонина
CAT – COPD – chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test
GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HbA1c – гликированный гемоглобин
IL-6R – мембранный рецептор интерлейкина-6
mMRC - шкала Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – шкала оценки тяжести одышки
Leu/Leu – аминокислота лейцин /лейцин
Pro/Leu – аминокислота пролин/лейцин
Pro/Pro –аминокислота пролин/ пролин